



①9 BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENTAMT

⑫ **Offenl gungsschrift**
⑩ **DE 43 37 609 A 1**

⑳ Aktenzeichen: P 43 37 609.6
㉑ Anmeldetag: 4. 11. 93
㉒ Offenlegungstag: 11. 5. 95

㉓ Int. Cl.⁸:
C 07 D 403/10
C 07 D 487/04
C 07 D 487/06
C 07 D 471/04
A 61 K 31/495
A 61 K 31/505
A 61 K 31/645
// (C07D 403/10,
241:32,241:14) (C07D
487/04,207:00,
241:00) (C07D
487/06,235:00)C07D
241:00 (C07D 471/04,
231:00,221:00)

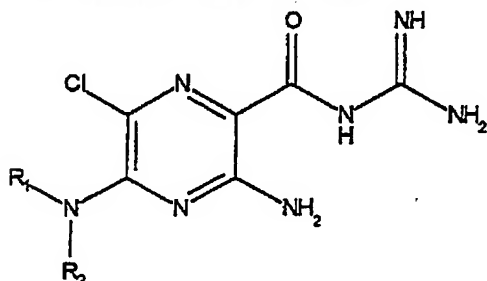
DE 43 37 609 A 1

㉔ Anmelder:
Boehringer Ingelheim KG, 55218 Ingelheim, DE

㉕ Erfinder:
Roos, Otto, Dipl.-Chem. Dr., 55270 Schwabenheim,
DE; Speck, Georg, Dipl.-Chem. Dr., 55218 Ingelheim,
DE; Lösel, Walter, Dipl.-Chem. Dr., 55435
Gau-Algesheim, DE; Arndts, Dietrich, Dr., 55437
Appenheim, DE

㉖ Neue Pyrazincarboxamidderivate, ihre Herstellung und ihre Verwendung in Arzneimitteln

㉗ Die neuen Verbindungen der Formel (I):



(die in der Beschreibung erläutert ist)
lassen sich nach konventionellen Verfahren herstellen und
können als Arzneistoffe verwendet werden.

DE 43 37 609 A 1

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

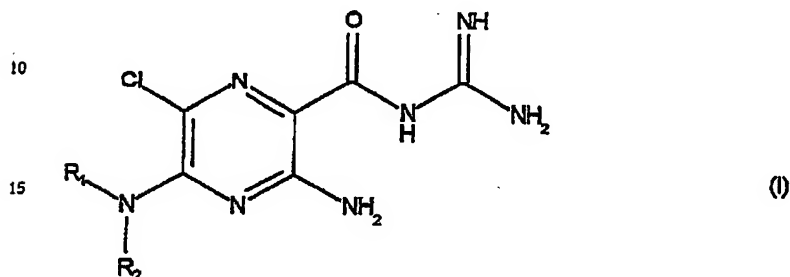
BUNDESDRUCKEREI 03. 95 508 019/57

17/36

Beschreibung

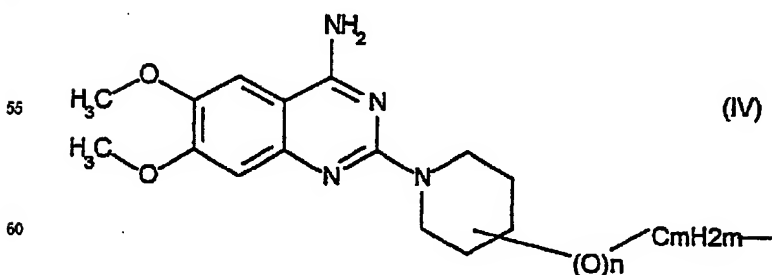
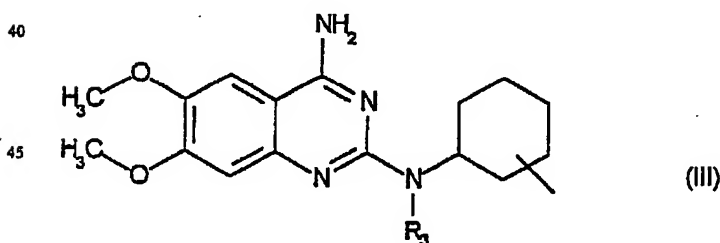
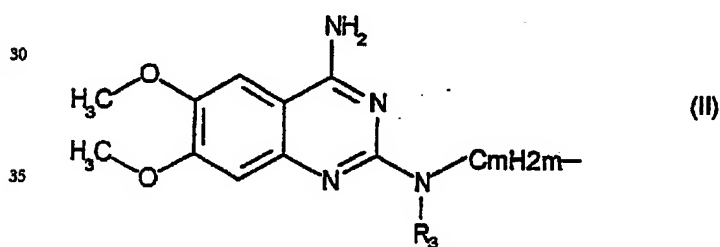
Die Erfindung betrifft neue Pyrazincarboxamiderivate, ihre Herstellung nach konventionellen Methoden und ihre Verwendung in bzw. bei der Herstellung von Arzneimitteln.

Die neuen Verbindungen entsprechend der Formel

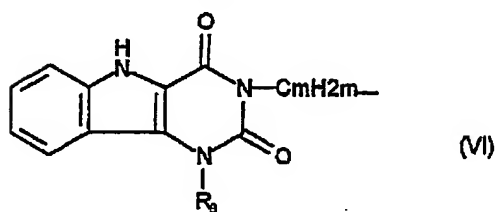
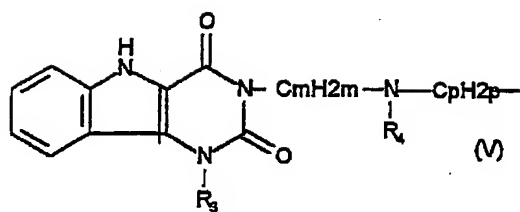


20 und können als Basen oder als Salze mit Säuren vorliegen.
In der Formel I steht

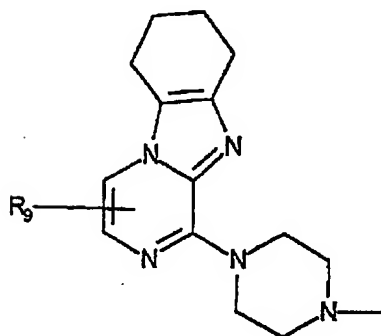
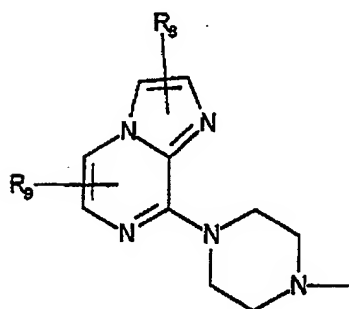
R_1 für Wasserstoff oder einen ggf. hydroxysubstituierten oder sauerstoffunterbrochenen C_1-C_8 -Alkylrest, einen C_3-C_8 -Alkenyl- oder Alkynylrest, einen Phenyl- oder C_3-C_7 -Cycloalkylrest, der direkt oder über eine C_1-C_4 -Alkylgruppe an das N-Atom gebunden und der auch hydroxysubstituiert sein kann, R_2 für einen Rest der Formel

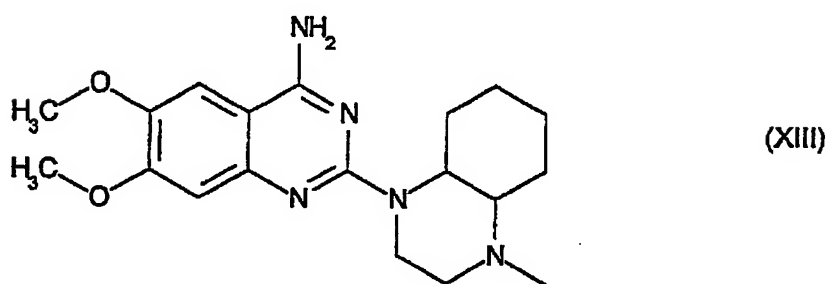
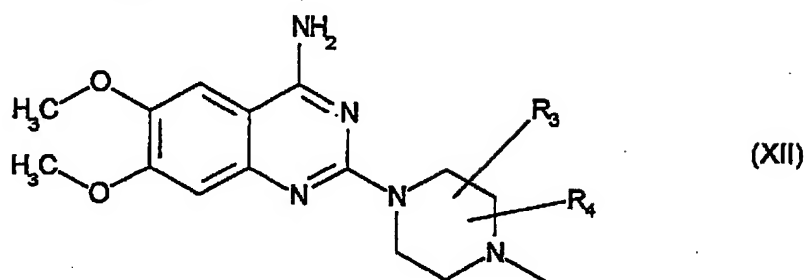
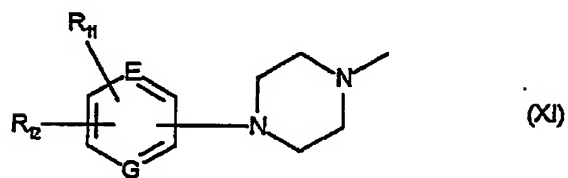
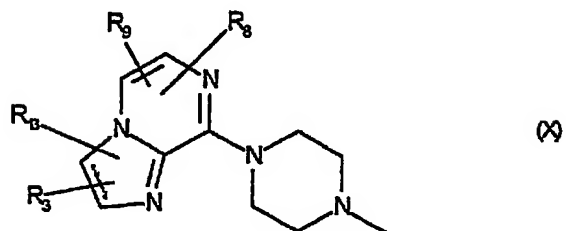
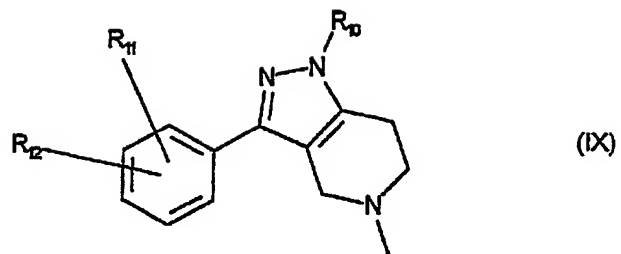


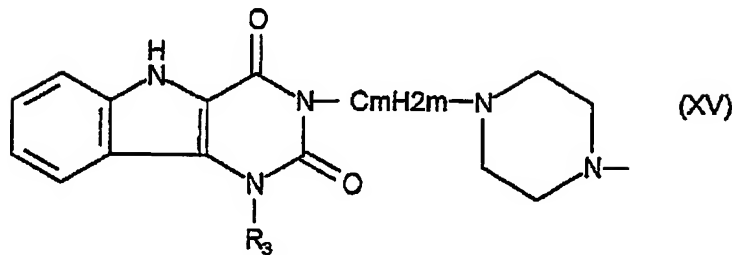
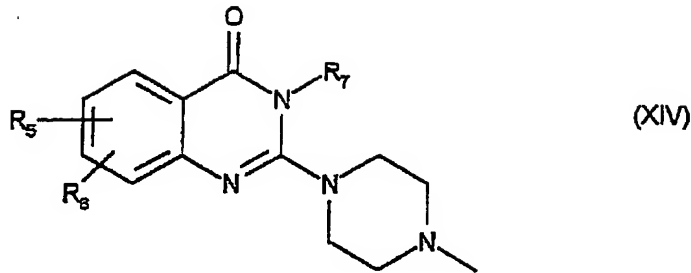
65



die Gruppe $R_1 R_2 N$ – auch für die Reste







worin

R₃ und R₄, die gleich oder verschieden sein können, Wasserstoff oder C₁–C₄-Alkyl,

R₅ und R₆, die gleich oder verschieden sein können, Wasserstoff, Methyl, Methoxy, Hydroxy oder Halogen,

R₇ Wasserstoff, C₁–C₄-Alkyl, Benzyl oder Benzyloxy,

R₈ und R₉, die gleich oder verschieden sein können, Wasserstoff, C₁–C₄-Alkyl, Phenyl oder Halogen,

R₁₀ Wasserstoff oder C₁–C₆-Alkyl, das auch durch Phenyl oder methyl-, methoxy- oder halogensubstituiertes Phenyl substituiert sein kann,

R₁₁ und R₁₂, die gleich oder verschieden sein können, Wasserstoff, Methyl, Methoxy, Phenyl, Benzyl, Nitro, Cyano, Halogen, Trifluormethyl, Amino oder Carbamoyl,

R₁₃ Wasserstoff, C₁–C₄-Alkyl, das auch durch Phenyl, Phenoxy oder Benzyloxy substituiert sein kann, oder Halogen, und

E und G, die gleich oder verschieden sein können, N oder CH

m 2, 3, 4, 5 oder 6,

n 0 oder 1 und

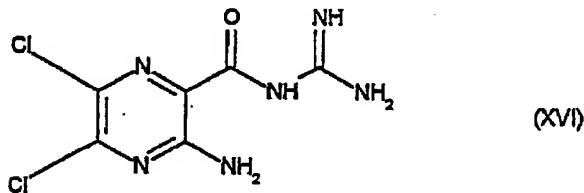
p 2, 3 oder 4 bedeuten.

Die in den obigen Definitionen genannten Alkylgruppen können geradkettig oder verzweigt sein. Sie enthalten bevorzugt 1 bis 4, insbesondere 1 bis 3, vor allem 1 bis 2 C-Atome. Von den Halogenen sind Fluor, Chlor und Brom, vor allem Fluor und Chlor bevorzugt. Bevorzugte ungesättigte Kohlenwasserstoffreste sind Alkyl und Propargyl. Der Index m steht vorzugsweise für 2, 3 oder 4, p für 2 oder 3. In dem Rest der Formel XI steht E vor allem für eine CH-Gruppe, G hauptsächlich für N, wobei der resultierende Pyridylrest vorzugsweise über die 2-Position mit dem Piperazinring verbunden ist.

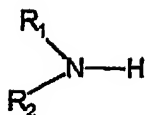
Soweit die neuen Verbindungen in verschiedenen stereoisomeren bzw. cis-/trans-isomeren Formen existieren können, sind mit den obigen Formeln die reinen Formen wie auch ihre Mischungen gemeint.

Die neuen Verbindungen werden nach üblichen Methoden erhalten, insbesondere nach den folgenden Verfahren.

1. Umsetzung einer Verbindung der Formel



mit einem Amin der Formel

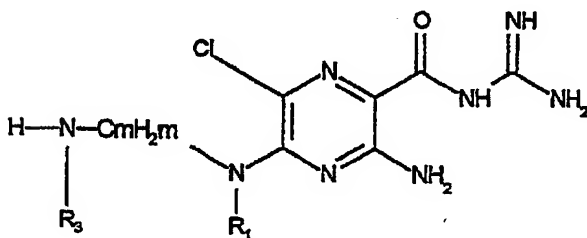


(XVI)

wobei R_1 und R_2 die oben angegebene Bedeutung haben.

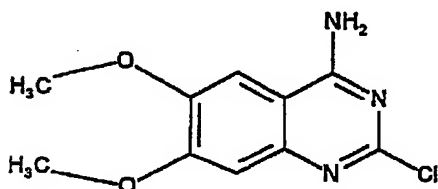
Die Umsetzung erfolgt in einem polaren, möglichst wasserfreien Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch, insbesondere Dimethylsulfoxid, Dimethylformamid, vorzugsweise in Gegenwart einer Base, etwa Triethylamin, N-Methylpiperidin, Pyridin, in der Wärme.

2. Zur Herstellung solcher Verbindungen, in denen R₂ einen Rest der Formel II, IV, V oder VI darstellt, kann die Verknüpfung auch über ein anderes Stickstoffatom des Restes R₂ erfolgen. Beispielsweise werden die Verbindungen mit R₂ gleich II auch erhalten, indem man ein Amin der Formel



(XVIII)

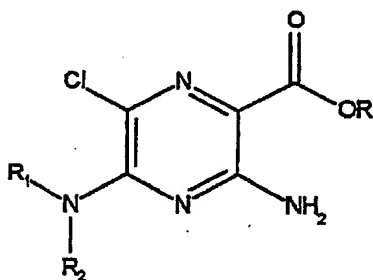
(worin m, R₁ und R₃ die obige Bedeutung haben, mit dem Chinazolinderivat der Formel



(X)

wie unter 1. beschrieben, umsetzt.

3. Umsetzung einer Verbindung der Formel



(XX)

(R niederer Alkylrest, Benzyl)

mit Guanidin. Die Umsetzung ist nicht auf die Ester mit R in den genannten Bedeutungen beschränkt, doch wird der Fachmann zweckmäßig einen gut herstellbaren Ester, etwa den Methyl- oder Ethylester verwenden, bzw. einen Ester, bei dessen Umsetzung ein unproblematischer Alkohol entsteht.

Bevorzugt verwendet man den Alkohol, der auch in der Estergruppe enthalten ist, indem man z. B. einen Methylester der Formel XX in Methanol bei Siedetemperatur umsetzt. Dieses Verfahren eignet sich am besten zur Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen.

Soweit die Verbindungen in stereoisomeren Formen vorliegen können, werden entsprechende Ausgangsprodukte eingesetzt oder es werden ggf. bei der Herstellung gebildete Mischungen in die Komponenten aufgetrennt.

Die Ausgangsstoffe können, soweit sie nicht schon bekannt sind, ebenfalls nach konventionellen Verfahren

erhalten werden. Werden beispielsweise anstelle der N-Amidino-carboxamide der Formel XVI bzw. der Formel XVII die entsprechenden Ester eingesetzt, so gelangt man zu den Ausgangsstoffen der Formel XX.

Die Verbindungen der Formel I sind als Wirkstoffe in Arzneimitteln verwendbar oder können als Zwischenprodukte zur Herstellung solcher Wirkstoffe Verwendung finden. Unter anderem hemmen die neuen Verbindungen den Na^+/H^+ - und den Na^+/Li^+ -Austausch. Die erfindungsgemäßen Wirkstoffe können als Antihypertensiva, Mucolytika, Diuretika und Cancerostatika benutzt werden; sie sind ferner anwendbar bei Krankheiten, die im Zusammenhang mit Ischämien stehen (Beispiele: cardiale, cerebrale, gastrointestinale, pulmonale, renale Ischämie, Ischämie der Leber, Ischämie der Skelettmuskulatur). Entsprechende Krankheiten sind beispielsweise coronare Herzkrankheit, Angina pectoris, Embolie im Lungenkreislauf, akutes oder chronisches Nierenversagen, chronische Niereninsuffizienz, Hirninfarkt (z. B. nach der Wiederdurchblutung von Hirnarealen nach Auflösung von Gefäßverschlüssen, auch in Kombination mit t-PA, Streptokinase, Urokinase usw.), akute und chronische Durchblutungsstörungen des Hirns. Bei der Reperfusion des ischämischen Herzens (z. B. nach einem Angina-pectoris-Anfall oder einem Herzinfarkt) können irreversible Schädigungen an Cardiomyocyten in der betroffenen Region auftreten. Die erfindungsgemäßen Verbindungen können u. a. in einem solchen Fall zur Cardioprotektion benutzt werden.

In das Anwendungsgebiet Ischämie ist auch die Verhinderung von Schäden an Transplantaten einzubeziehen (z. B. als Schutz des Transplantats vor, während und nach der Implantation), die im Zusammenhang mit Transplantationen auftreten können.

Zur Anwendung der Wirkstoffe eignen sich übliche Formulierungen, etwa Tabletten, Dragées, Kapseln, Granulate, Injektionslösungen, ggf. auch nasal applizierbare Zubereitungen, wobei die Menge der Wirksubstanz in einer Einzelgabe im allgemeinen 1 bis 200 mg, vorzugsweise 20–100 mg beträgt. Die Herstellung dieser Arzneimittelformen erfolgt in an sich bekannter Weise.

Beispiele

1. Tabletten (Zusammensetzung)

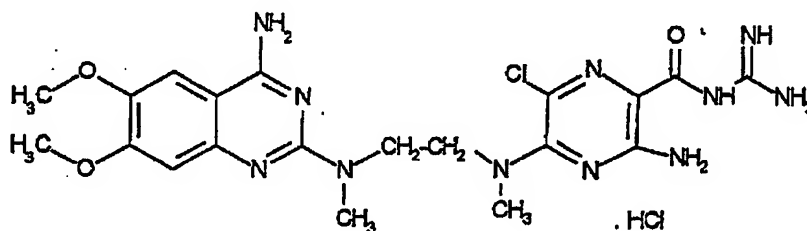
Verbindung nach Beispiel	40,0 mg
Maisstärke	144,0 mg
sek. Calciumphosphat	115,0 mg
Magnesiumstearat	1,0 mg
	300,0 mg

2. Gelatinekapseln

Der Inhalt einer Kapsel besteht aus 50,0 mg einer Verbindung gemäß der Erfindung und 150,0 mg Maisstärke. Die nachstehenden Synthesebeispiele sollen die Erfindung näher erläutern.

Beispiel 1

N-[2-(4-Amino-6,7-dimethoxy)chinazolinyl]-N'-[5-[2-(N-amidino-carbamoyl)-3-amino-6-chlor]pyrazinyl]-N,N'-dimethyl-1,2-diaminoethan-hydrochlorid



(a) 5,83 g (20 mmol) N-[(4-Amino-6,7-dimethoxy)-2-chinazolinyl]-N,N'-dimethyl-1,2-diaminoethan, 4,44 g (20 mmol) 3-Amino-5,6-dichlorpyrazin-2-carbonsäuremethylester, 2,75 ml Triethylamin (20 mmol) werden in 30 ml Dimethylsulfoxid gelöst und 2 Stunden unter Rühren auf 80°C erhitzt. Nach dem Abkühlen wird mit 60 ml Wasser versetzt und das sich abscheidende Reaktionsprodukt durch Absaugen isoliert. Nach Trocknen wird die Substanz (Ausbeute 9,1 g) ohne weitere Reinigung zum Guanidinderivat umgesetzt.

(b) 9,07 g (95 mmol) Guanidin-hydrochlorid werden mit 95 ml (95 mmol) 1 N methanolischer Natriummethylatlösung 30 Min. bei Raumtemperatur gerührt. Vom ausgefallenen Natriumchlorid wird abgesaugt. Das Filtrat wird mit einer Lösung von 9,1 g (19,1 mmol) 3-Amino-6-chlor-5-[2-[(4-amino-6,7-dimethoxy)-2-chinazolinyl]-1-(N,N'-dimethyl-1,2-diaminoethyl)]-pyrazin-2-carbonsäuremethylester in 50 ml Dimethylformamid versetzt und 2 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels wird der verbleibende Rückstand über eine Kieselgel-Säule gereinigt. Fließmittel: Essigester 70/Isopropanol 30/ NH_4OH 5. Die gereinigte Substanz wird in Ethanol gelöst, mit etherischem Chlorwasserstoff angesäuert.

und durch Zugabe von Diethylether das Hydrochlorid zur Kristallisation gebracht. Ausbeute: 5,4 g.

Die in den folgenden Tabellen aufgeführten Verbindungen können entsprechend den vorstehenden Beispielen und/oder den Angaben in der Beschreibung erhalten werden.

Tabelle 1

Verbindungen der Formel I worin R ein Rest der Formel II ist

Nr.	m	R ₁	R ₃	Fp. [°C]
1	2	H	H	
2	2	CH ₃	H	
3	2	H	CH ₃	
4	2	CH ₃	CH ₃	
5	2	CH ₃	C ₂ H ₅	
6	2	C ₂ H ₅	CH ₃	
7	2	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	
8	2	i-C ₃ H ₇	CH ₃	
9	2	CH ₃	i-C ₃ H ₇	
10	2	i-C ₃ H ₇	i-C ₃ H ₇	
11	3	H	CH ₃	
12	3	CH ₃	H	
13	3	CH ₃	CH ₃	
14	3	C ₂ H ₅	CH ₃	
15	3	CH ₃	C ₃ H ₅	
16	3	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	
17	3	i-C ₃ H ₇	CH ₃	
18	3	CH ₃	i-C ₃ H ₇	
19	3	i-C ₃ H ₇	i-C ₃ H ₇	
20	3	n-C ₄ H ₉	n-C ₄ H ₉	

Tabelle 2

Verbindungen der Formel I worin R₂ ein Rest der Formel III ist

Nr.	R ₁	R ₃	Form	Fp. [°C]
1	H	H	cis	5
2	CH ₃	H	cis	10
3	H	CH ₃	cis	
4	CH ₃	CH ₃	cis	
5	n-CH ₃ H ₇	n-CH ₃ H ₇	cis	15
6	H	H	trans	
7	CH ₃	H	trans	
8	H	CH ₃	trans	20
9	CH ₃	CH ₃	trans	
10	n-CH ₃ H ₇	n-CH ₃ H ₇	trans	
11	i-C ₄ H ₉	H	cis/trans	25
12	H	t-C ₄ H ₉	cis/trans	
				30
				35
				40
				45
				50
				55
				60
				65

Tabelle 3

Verbindungen der Formel I worin R₂ ein Rest der Formel IV ist

5	Nr.	m	n	R ₁	Fp. [C]
	1	2	0	H	
10	2	2	0	CH ₃	
	3	2	0	C ₂ H ₅	
	4	2	0	i-C ₃ H ₇	
15	5	2	0	C ₆ H ₅	
	6	2	1	H	
	7	2	1	CH ₃	
20	8	2	1	C ₂ H ₅	
	9	2	1	i-C ₃ H ₇	
	10	2	1	C ₆ H ₅	
25	11	3	0	H	
	12	3	0	CH ₃	
	13	3	0	C ₂ H ₅	
30	14	3	0	i-C ₃ H ₇	
	15	3	0	C ₆ H ₅	
	16	3	1	H	
35	17	3	1	CH ₃	
	18	3	1	C ₂ H ₅	
	19	3	1	i-C ₃ H ₇	
40	20	3	1	C ₆ H ₅	

45

50

55

60

65

Tabelle 4

Verbindungen der Formel I worin R_2 ein Rest der Formel V, R_3 gleich H und p gleich 2 ist

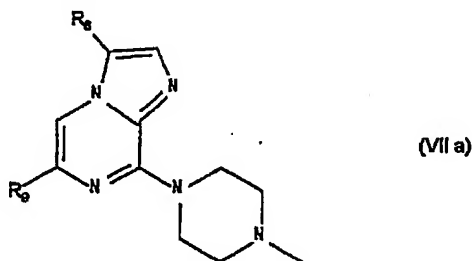
Nr.	m	R_1	R_4	Fp. [°C]	5
1	2	H	H		
2	2	CH ₃	CH ₃		10
3	2	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅		
4	2	i-C ₃ H ₇	i-C ₃ H ₇		
5	2	C ₆ H ₅	CH ₃		15
6	3	H	H		
7	3	CH ₃	CH ₃		
8	3	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅		20
9	3	i-C ₃ H ₇	i-C ₃ H ₇		
10	3	C ₆ H ₅	CH ₃		
11	2	n-C ₄ H ₉	CH ₃		25
12	2	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅		

Tabelle 5

Verbindungen der Formel I worin R_2 ein Rest der Formel VI ist

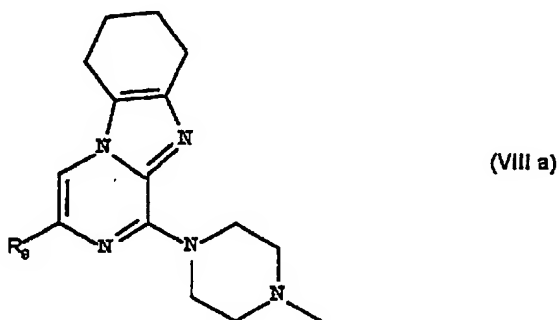
Nr.	m	R_1	R_3	Fp. [°C]	35
1	2	H	H		
2	2	CH ₃	CH ₃		40
3	2	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅		
4	2	i-C ₃ H ₇	i-C ₃ H ₇		
5	2	C ₆ H ₅	CH ₃		45
6	3	H	H		
7	3	CH ₃	CH ₃		
8	3	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅		50
9	3	i-C ₃ H ₇	i-C ₃ H ₇		
10	3	C ₆ H ₅	CH ₃		
11	2	n-C ₄ H ₉	CH ₃		55
12	2	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅		

Tabelle 6

Verbindungen der Formel I, worin R_1R_2N- für einen Rest der Formel VII

Nr.	R ₈	R ₉	Fp. [°C]
1	H	H	
2	CH ₃	Cl	
3	Cl	Cl	
4	CH ₃	CH ₃	

Tabelle 7

Verbindungen der Formel I, worin R_1R_2N- für einen Rest der Formel VIII

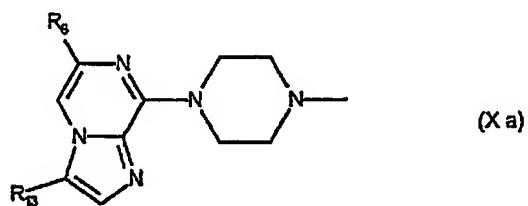
Nr.	R ₉	Fp. [°C]
1	H	
2	Cl	
3	CH ₃	

Tabelle 8

Verbindungen der Formel I, worin R_1R_2N — ein Rest der Formel IX ist (die Positionsangaben für R_{11}/R_{12} beziehen sich auf den Phenylrest)

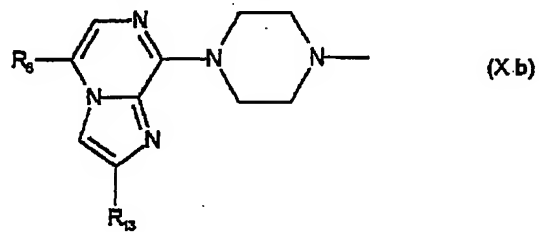
Nr.	R_{10}	R_{11}	R_{12}	Fp. [°C]
1	H	H	H	5
2	H	3-Cl	H	10
3	H	2-F	3-F	
4	H	4-NO ₂	H	15
5	H	4-CN	H	
6	H	3-OCH ₃	4-OCH ₃	
7	H	CH ₃	H	20
8	H	4-F	3-C ₂ H ₅	
9	H	4-CH ₂ -C ₆ H ₅	H	
10	H	4-OCH ₃	2-CH ₂ -C ₆ N ₅	25
11	CH ₃	H	H	
12	CH ₃	3-Cl	H	
13	CH ₃	2-F	3-F	
14	CH ₃	4-NO ₂	H	30
15	CH ₃	4-CN	H	
16	CH ₃	3-OCH ₃	4-OCH ₃	
17	CH ₃	CH ₃	H	35
18	CH ₃	4-F	3-C ₂ H ₅	
19	CH ₃	4-CH ₂ -C ₆ H ₅	H	
20	CH ₃	4-OCH ₃	2-CH ₂ -C ₆ N ₅	40
21	C ₂ H ₅	H	H	
22	C ₂ H ₅	3-Cl	H	
23	C ₂ H ₅	2-F	3-F	45
24	C ₂ H ₅	4-NO ₂	H	
25	C ₂ H ₅	4-CN	H	
26	C ₂ H ₅	3-OCH ₃	4-OCH ₃	
27	C ₂ H ₅	CH ₃	H	50
28	C ₂ H ₅	4-F	3-C ₂ H ₅	
29	C ₂ H ₅	4-CH ₂ -C ₆ H ₅	H	
30	C ₂ H ₅	4-OCH ₃	2-CH ₂ -C ₆ N ₅	55
31	i-C ₃ H ₇	H	H	
32	n-C ₆ H ₁₃	4-F	H	
33	4-F-C ₆ H ₄	4-F	H	60
34	CH ₂ -C ₆ H ₅	4-F	H	
35	C ₂ H ₅	4-F	H	
36	n-C ₄ H ₉	2-CH ₃	6-CH ₃	65

Tabelle 9

Verbindungen der Formel I, worin $R_1 R_2 N$ — einen Rest der Formel Xdarstellt (R_3 und R_9 gleich H)

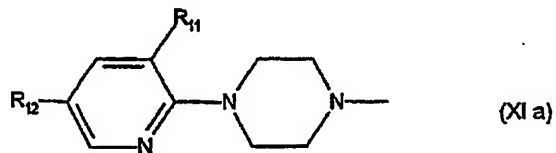
Nr.	R_8	R_{13}	Fp. [°C]
1	H	H	
2	C ₂ H ₅	H	
3	H	CH ₃	
4	I-C ₃ H ₇	H	
5	I-C ₃ H ₇	CH ₃	
6	H	Br	
7	Br	H	
8	CH ₃	H	

Tabelle 9a

Verbindungen der Formel I, worin R_1R_2N — einen Rest der Formel Xdarstellt (R_3 und R_9 gleich H)

Nr.	R_8	R_{13}	Fp. [°C]
1	H	H	
2	C ₂ H ₅	H	25
3	H	CH ₃	
4	i-C ₃ H ₇	H	
5	i-C ₃ H ₇	CH ₃	30
6	H	Br	
7	Br	H	
8	CH ₃	H	35

Tabelle 10

Verbindungen der Formel I, worin R_1R_2N- für einen Rest der Formel XI steht

15

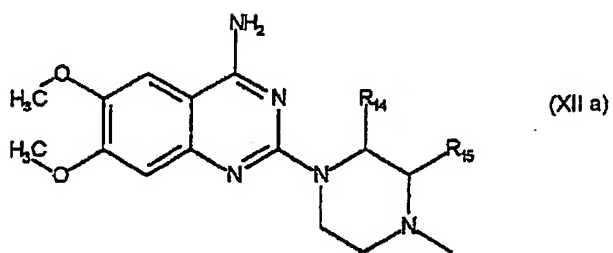
Nr.	R_{11}	R_{12}	Fp. [°C]
1	NH ₂	H	
2	CONH ₂	H	
3	Cl	H	
4	Cl	Cl	
5	H	H	
6	H	CH ₃	
7	CH ₃	H	
8	CH ₃	CH ₃	

20

25

30

Tabelle 11

Verbindungen der Formel I, worin R_1R_2N- für einen Rest der Formel XII bzw. XIII

steht, in der R_{14} bzw. R_{15} die Reste R_3 bzw. R_4 bedeuten,
zusätzlich jedoch gemeinsam auch $-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-$.

Nr.	R_{14}	R_{15}	Form	Fp. [°C]
1	H	CH ₃		
2	CH ₃	H		
3	CH ₃	CH ₃	cis	
4	CH ₃	CH ₃	trans	
5	C ₂ H ₅	CH ₃	cis/trans	
6	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	cis	
7	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	trans	
8	H	i-C ₃ H ₇		
9	$-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-$		cis	
10	$-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-$		trans	

Tabelle 12

Verbindungen der Formel I, worin R_1R_2N- für einen Rest der Formel XIV steht, wobei sich die Positionsangaben für R_5 und R_6 auf das Chinazolinonringsystem beziehen

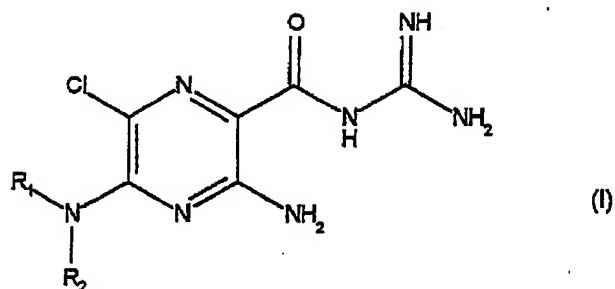
Nr.	R_7	R_5	R_6	Fp. [°C]
1	H	H	H	
2	H	6-OCH ₃	7-OCH ₃	
3	H	8-OCH ₃	H	
4	H	6-OH	7-OH	
5	H	7-OH	H	
6	H	8-OH	H	
7	H	6-Cl	H	
8	H	6-CH ₃	7-CH ₃	
9	CH ₃	H	H	
10	CH ₃	6-OCH ₃	7-OCH ₃	
11	CH ₃	8-OCH ₃	H	
12	CH ₃	6-OH	7-OH	
13	CH ₃	7-OH	H	
14	CH ₃	8-OH	H	
15	CH ₃	6-Cl	H	
16	CH ₃	6-CH ₃	7-CH ₃	

Tabelle 13

Verbindungen der Formel I, worin R_1R_2N- für einen Rest der Formel XV steht

Nr.	m	R_3	Fp. [°C]
1	2	H	
2	2	CH ₃	
3	2	C ₂ H ₅	
4	2	n-C ₃ H ₇	
5	2	n-C ₄ H ₉	
6	2	i-C ₃ H ₇	
7	3	H	
8	3	CH ₃	
9	3	C ₂ H ₅	
10	3	n-C ₃ H ₇	
11	3	n-C ₄ H ₉	
12	3	i-C ₃ H ₇	

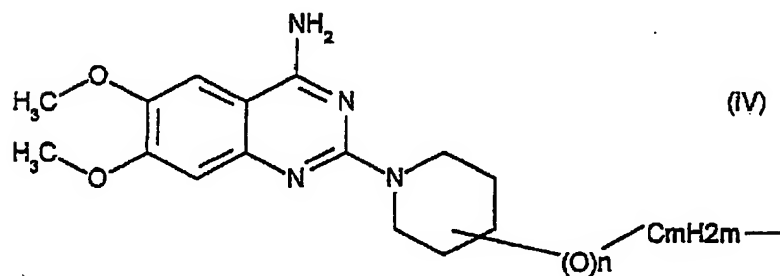
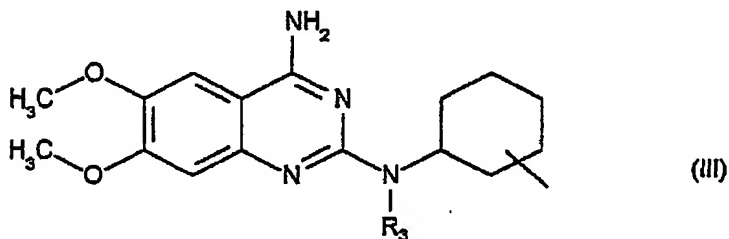
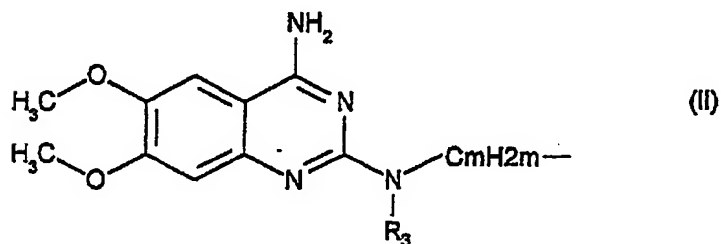
1. Verbindungen der Formel

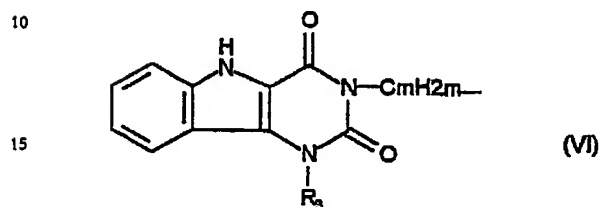
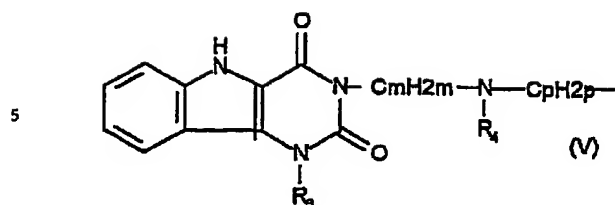


in der

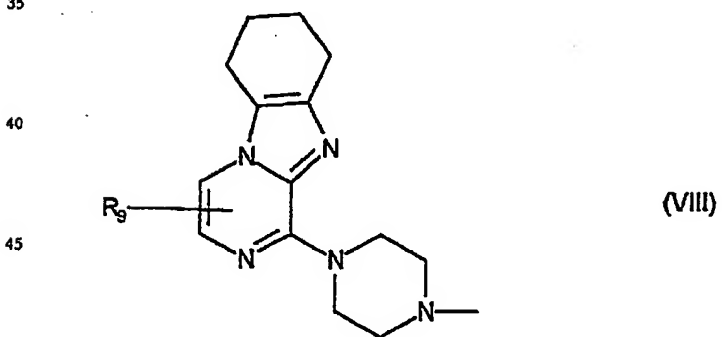
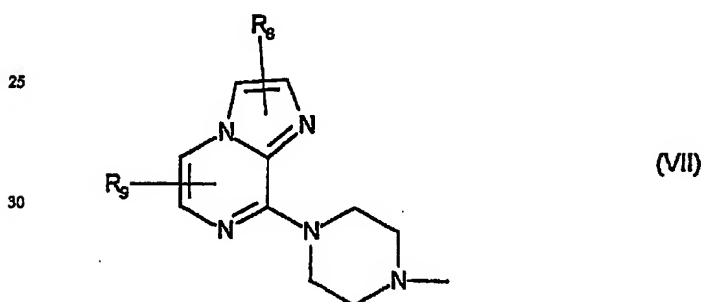
R_1 für Wasserstoff oder einen geradkettigen oder verzweigten, ggf. hydroxysubstituierten oder sauerstoffunterbrochenen C_1-C_8 -Alkylrest, einen C_3-C_8 -Alkenyl- oder Alkynylrest, einen Phenyl- oder C_3-C_7 -Cycloalkylrest, der direkt oder über eine C_1-C_4 -Alkylgruppe an das N-Atom gebunden und der auch hydroxysubstituiert sein kann,

R_2 für einen Rest der Formel





20 die Gruppe R_1R_2N- auch für die Reste

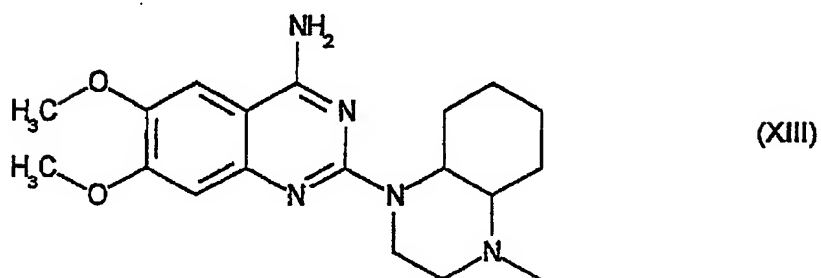
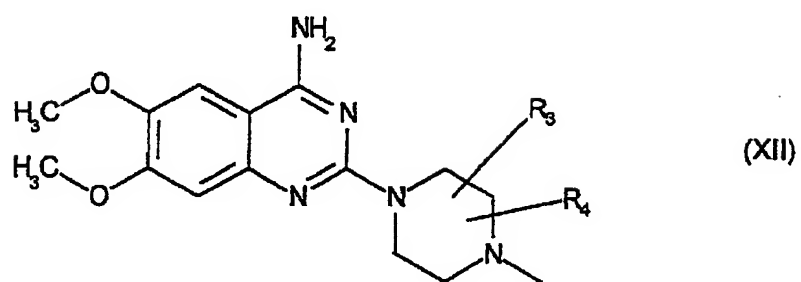
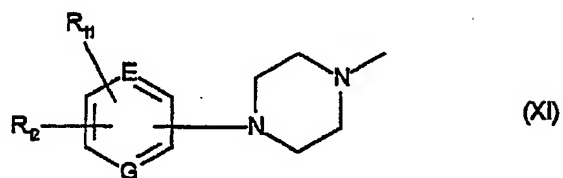
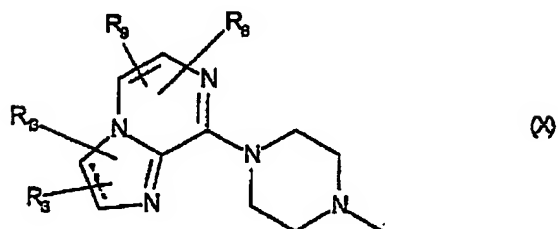
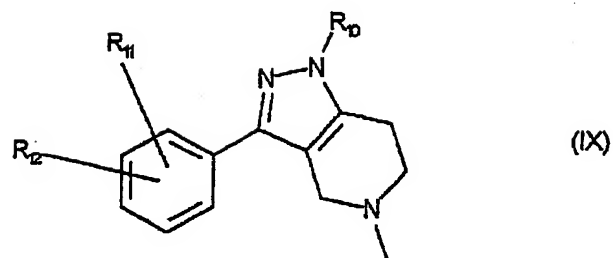


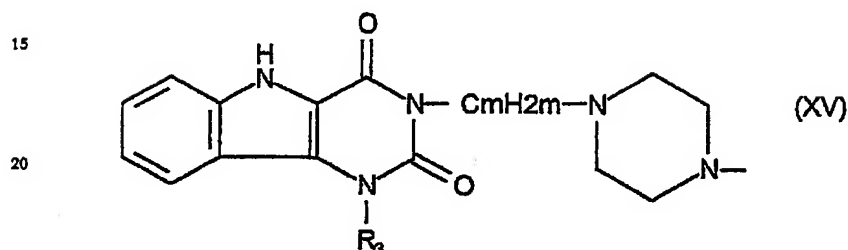
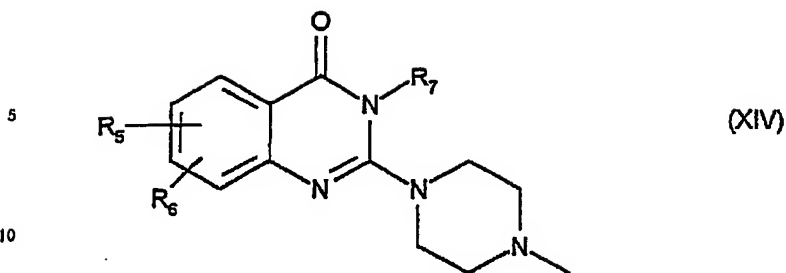
50

55

60

65





25 stehen, worin

R₃ und R₄, die gleich oder verschieden sein können, Wasserstoff oder C₁–C₄-Alkyl,

R₅ und R₆, die gleich oder verschieden sein können, Wasserstoff, Methyl, Methoxy, Hydroxy oder Halogen,

R₇ Wasserstoff, C₁–C₄-Alkyl, Benzyl oder Benzyloxy,

R₈ und R₉, die gleich oder verschieden sein können, Wasserstoff, C₁–C₄-Alkyl, Phenyl oder Halogen,

R₁₀ Wasserstoff oder C₁–C₆-Alkyl, das auch durch Phenyl oder methyl-, methoxy- oder halogensubstituiertes Phenyl substituiert sein kann,

R₁₁ und R₁₂, die gleich oder verschieden sein können, Wasserstoff, Methyl, Methoxy, Phenyl, Benzyl, Nitro, Cyano, Halogen, Trifluormethyl, Amino oder Carbamoyl,

R₁₃ Wasserstoff, C₁–C₄-Alkyl, das auch durch Phenyl, Phenoxy, Benzyloxy substituiert sein kann, oder Halogen,

E und G, die gleich oder verschieden sein können, N oder CH

und

m 2, 3, 4, 5 oder 6,

n 0 oder 1 und

p 2, 3 oder 4 bedeuten,

wobei

die Verbindungen der Formel I als Basen oder als Salze und ggf. in Form der einzelnen Stereoisomeren oder cis-/trans-Isomeren bzw. der Mischungen solcher Isomeren vorliegen können.

2. Verbindungen der Formel I, in der R₂ einen Rest der Formel II, R₁ und R₃, die gleich oder verschieden sein können, Wasserstoff oder einen C₁–C₃-Alkylrest bedeuten.

3. Verbindungen der Formel I, in der R₂ einen Rest der Formel III, R₁ und R₃, die gleich oder verschieden sein können, Wasserstoff oder einen C₁–C₃-Alkylrest bedeuten.

4. Verbindungen der Formel I, in der R₂ einen Rest der Formel XII oder XIII bedeutet und R₃ und R₄ die obige Bedeutung haben.

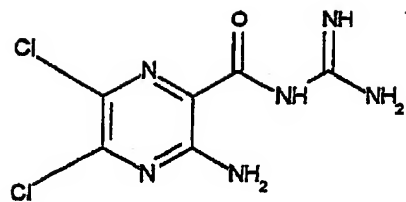
5. Arzneimittel, gekennzeichnet durch einen Gehalt an einer Verbindung nach Anspruch 1 bis 4, neben üblichen Hilfs- und/oder Trägerstoffen.

6. Verwendung von Verbindungen nach Anspruch 1 bis 4 bei der Herstellung von Arzneimitteln.

7. Verwendung von Verbindungen nach Anspruch 1 bis 4 als Antihypertensiva, Mucolytika, Diuretika, Cancerostatika, zur Behandlung von Krankheiten, die im Zusammenhang mit Ischämien stehen, bei Hirninfarkt, akuten und chronischen Durchblutungsstörungen des Hirns, zur Cardioprotektion und zur Verhinderung von Schäden an Transplantaten.

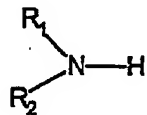
8. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen nach Anspruch 1 bis 4 nach konventionellen Methoden, dadurch gekennzeichnet, daß man

(a) eine Verbindung der Formel



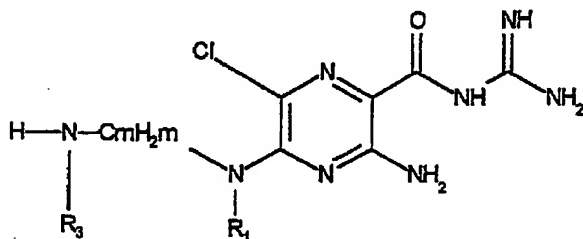
(XVI)

mit einem Amin der Formel



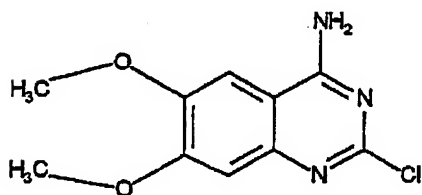
(XVII)

worin R1 und R2 die obige Bedeutung haben, umgesetzt,
oder daß man
(b) eine Verbindung der Formel



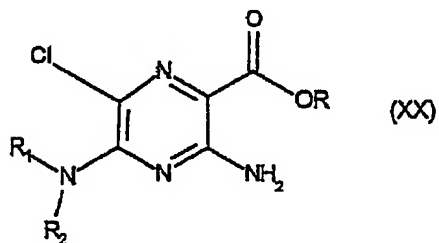
(XVIII)

worin m, R1 und R3 die obige Bedeutung haben, mit einer Verbindung der Formel



(XX)

umsetzt,
oder daß man
(c) eine Verbindung der Formel



(XX)

worin R einen niederen Alkylrest bedeutet, mit Guanidin umgesetzt
und die erhaltenen Produkte ggf. in sterisch unterschiedliche Formen auftrennt und/oder gewünschtenfalls
erhaltene Basen mit Säuren in Salze überführt bzw. erhaltene Salze in freie Basen.